

## **ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В УСЛОВИЯХ ИЗБЫТОЧНОЙ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД ГИДРОКСИБЕНЗОЛОМ**

**Казакова О.А., Долгих О.В.**

*ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия*

**Резюме.** Избыток активности цитокинов, как и их дефицит, формируют регуляторный дисбаланс иммунной системы, что может привести к стойкому воспалению и, как следствие, потере беременности. Цель исследования – изучение особенностей экспрессии цитокинов в развитии эндометриоза у женщин в условиях избыточной контаминации биосред гидроксибензолом.

В исследовании принимало участие 106 женщин репродуктивного возраста, разделенные на 4 группы по двум критериям: наличие либо отсутствие репродуктивных нарушений (эндометриоз), а также степени контаминации крови женщин гидроксибензолом по отношению к референтному диапазону. Все группы сопоставимы по возрасту, этнической принадлежности, социальному статусу. Уровень фенола в крови определялся методом газовой хроматографии. Уровни цитокинов определялись методом иммуноферментного анализа. Использование элементов параметрической и непараметрической статистики для оценки результатов исследования, а также поправки на множественные сравнения Бонферони позволило установить значимые различия между группами по уровням IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10. Установлено, что экспрессия интерлейкина 8 (IL-8) у женщин с эндометриозом достоверно выше, чем у здоровых ( $p < 0,05$ ). В то же время наблюдаемые особенности экспрессии IL-8, интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) сочетаются с гиперпродукцией интерлейкина 10 (IL-10), ассоциированной с избыточной контаминацией биосред гидроксибензолом. Результаты использования непараметрического корреляционного анализа полученных данных по Спирмену выявили положительную корреляционную зависимость продукции IL-10 от уровня гидроксибензола в крови, а также обратную зависимость IL-10 от экспрессии IL-8. Таким образом, получено подтверждение участия экзогенного эстрогена гидроксибензола в развитии репродуктивных нарушений, формируемых при активном участии гиперэкспрессии противовоспалительного цитокина IL-10, запускающего через антагонизм провоспалительным медиаторам (IL-8) переход острой фазы эндометриоза в хроническую, снижая тем самым репродуктивный потенциал женщин. Известно, что экспрессия IL-8 достоверно коррелирует с развитием эндометриоза, но избыток фенола увеличивает экспрессию противовоспалительного IL-10, тем самым подавляя активность IL-8. Подавление активности провоспалительных цитокинов фенолом ведет к хронизации воспаления и нарушению репродуктивных функций.

*Ключевые слова:* цитокины, интерлейкины, гидроксибензол, репродукция, эндометриоз

### **Адрес для переписки:**

Казакова Ольга Алексеевна  
ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»  
614012, Россия, г. Пермь, ул. Веры Засулич, 42а, кв. 74.  
Тел.: 8 (922) 646-56-87.  
E-mail: chakina2011@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Kazakova Olga A.  
Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies  
614012, Russian Federation, Perm, Vera Zaslulich str., 42a, apt 74.  
Phone: 7 (922) 646-56-87.  
E-mail: chakina2011@yandex.ru

### **Образец цитирования:**

О.А. Казакова, О.В. Долгих «Особенности цитокинового профиля женщин с репродуктивными нарушениями в условиях избыточной контаминации биосред гидроксибензолом» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 1. С. 173-178.  
doi: 10.15789/1563-0625-CPF-2054  
© Казакова О.А., Долгих О.В., 2021

### **For citation:**

O.A. Kazakova, O.V. Dolgikh "Cytokine profile features in women with reproductive disorders exposed to excessive environmental contamination with hydroxybenzene", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 173-178.  
doi: 10.15789/1563-0625-CPF-2054  
DOI: 10.15789/1563-0625-CPF-2054

# CYTOKINE PROFILE FEATURES IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS EXPOSED TO EXCESSIVE ENVIRONMENTAL CONTAMINATION WITH HYDROXYBENZENE

Kazakova O.A., Dolgikh O.V.

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

**Abstract.** Excessive activity of cytokines, as well as their deficiency, promote a regulatory imbalance of immune system, which may cause persistent inflammation and, as a consequence, loss of pregnancy. The purpose of our work was to study the role of cytokine expression in the development of endometriosis in women exposed to excessive environmental contamination with hydroxybenzene. The study involved 106 women of reproductive age, divided into 4 groups according to two criteria: the presence or absence of reproductive disorders (endometriosis), as well as levels of blood contamination with hydroxybenzene compared to the reference ranges. The groups of women were comparable in age, ethnicity, and social status. The level of phenol in blood was measured by gas chromatography, and the cytokine levels were determined by enzyme immunoassay. The use of parametric and nonparametric statistical criteria as well as adjustments for multiple Bonferoni comparisons, allowed us to establish significant differences between the groups, according to the levels of IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10. The expression of interleukin 8 (IL-8) in women with endometriosis was found to be significantly higher than in healthy ones. At the same time, the observed features of IL-8, interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) expression correlate with the overproduction of interleukin 10 (IL-10) associated with excessive contamination of bio-environments with hydroxybenzene. The results of using non-parametric correlation analysis of the Spearman data revealed a positive correlation between IL-10 production and hydroxybenzene levels in the blood, as well as inverse relationship between IL-10 and IL-8 expression. Thus, evidence has been obtained of the involvement of exogenous estrogen hydroxybenzene in development of reproductive disorders, probably, formed under active participation of increased anti-inflammatory IL-10 cytokine, which, by antagonism to proinflammatory mediators (e.g., IL-8), seems to promote apparent transition from acute phase of endometriosis to chronic disorder, thus reducing the reproductive potential of women. It is known that IL-8 expression significantly correlates with development of endometriosis, but excessive phenol exposure may increase the anti-inflammatory IL-10 expression, thereby suppressing the activity of IL-8. Suppressed activity of proinflammatory cytokines by phenol may lead to chronic inflammation and impaired reproductive functions.

*Keywords:* cytokines, interleukins, hydroxybenzene, reproduction, endometriosis

## Введение

Репродуктивное здоровье — один из аспектов благополучной жизни в современном обществе, а влияние таких ксенобиотиков, как ароматические углеводороды — гидроксibenзолы и их производные, способны оказать негативное воздействие на репродуктивный потенциал женщин. Влияние вредных химических факторов является экологически принудительной составляющей, способной рано или поздно, невзирая на самый здоровый образ жизни, привести к негативным последствиям [2], а в случае с репродуктивной системой таким последствием является развитие патологий ведущих к бесплодию.

Гидроксibenзолы — группа наиболее распространенных экзогенных гаптенных, которые формируют фоновое загрязнение атмосферо-

го воздуха городской среды [1]. Известно, что гидроксibenзолы (фенолы), обладая гормоноподобными свойствами, не только замещают натуральные стероидные гормоны, но также оказывают разнонаправленное действие на иммунную систему, которое проявляется как в иммуностимулировании, так и в иммуносупрессии [4, 18].

Нарушение иммунного ответа осложняет процесс имплантации трофобласта в ткани эндометрия, что связано с формированием воспалительных процессов в полости матки, таких как эндометриоз.

Исследования Harada и соавт. показали, что перитонеальная жидкость женщин с диагнозом «эндометриоз» содержит большое число макрофагов, секреторирующих факторы роста и цитокины. Считается, что цитокины имеют определен-

ную роль в развитии данной патологии, ведущей к развитию женского бесплодия [11]

Azizieh F. и Raghupathy R. в своем исследовании нормальных и осложненных беременностей сообщают об изменении уровня цитокинов в крови женщин, когда беременность, осложненная репродуктивной патологией, характеризовалась пониженным уровнем цитокина IL-10, тогда как нормальная беременность сопровождается высоким уровнем IL-10 [3], что ранее было показано в исследовании Deppey M.J. и соавт. о повышении уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10) и снижении провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1 $\beta$ ) у женщин при нормальном течении беременности [9]. В исследовании других авторов изменение уровня IL-10 было ассоциировано с материнской иммунотолерантностью [8], изменение уровня IL-8 и его рецепторов вовлечены в патогенез эндометриоза [17], изменение уровня экспрессии TNF ассоциировано с нарушением апоптоза клеток в эндометрии, что ведет к их имплантации в эндометрий и разрастанию вне матки, что провоцирует развитие эндометриоза [5].

Таким образом, вопрос об участии цитокинов, как медиаторов иммунной системы в развитии репродуктивной патологии – эндометриоз, является весьма актуальным.

Временные и пространственные аспекты формирования воспалительных реакций репродуктивных органов женщины, курируемых иммунитетом, представляют сложный процесс, который при неправильном функционировании может привести к осложнениям для наступления беременности [7], а также развитию бесплодия.

На сегодняшний день роль гидроксibenзола в развитии репродуктивных нарушений, таких как эндометриоз, у женщин недостаточно изучена. Особый интерес представляет особенность модифицированного гидроксibenзолом цитокинового профиля у женщин репродуктивного возраста в условиях экзогенного поступления.

**Цель** – провести анализ особенностей цитокинового профиля женщин с репродуктивными нарушениями в условиях избыточной экспозиции гидроксibenзола.

## Материалы и методы

Исследование представлено выборкой из 200 женщин фертильного возраста 19-42 года, проживающих в условиях аэрогенного воздействия гидроксibenзолом на уровнях, превышающих допустимые > 1,0 ПДКс.с. Выборка поделена на 4 группы: «Наблюдение» – 60 женщин в возрасте 31,2 $\pm$ 0,9 лет, с эндометриозом и уровнем гидроксibenзола в крови выше максимального значения референтного диапазона 0,016 мг/см<sup>3</sup>; «Срав-

нение 1» – 60 женщин в возрасте 31,2 $\pm$ 0,8 лет, с эндометриозом и уровнем гидроксibenзола в крови в пределах референтного диапазона 0-0,016 мг/см<sup>3</sup>; «Сравнение 2» – 39 условно здоровых женщин в возрасте 33,1 $\pm$ 1,1 лет, с уровнем гидроксibenзола в крови выше максимального значения референтного диапазона 0,016 мг/см<sup>3</sup>; «Сравнение 3» – 41 условно здоровая женщина в возрасте 34,1 $\pm$ 0,9 лет, с уровнем гидроксibenзола в крови в пределах референтного уровня. Женщины, формирующие анализируемые группы, сопоставимы по возрасту, этнической принадлежности, социальному статусу.

Уровень гидроксibenзола в крови определялся методом газовой хроматографии на приборе «Кристалл 5000». Определялись следующие иммунологические показатели: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» на приборе Elx808IU (США).

Статистическая обработка данных производилась в программе Statistica 10.0 (StatSoft). Для выборок оценивались: N – число, X – среднее, SD – стандартное отклонение, SE – стандартная ошибка. Для сравнения групп использовался параметрический критерий t-Стьюдента и непараметрический критерий U Манна-Уитни, а также непараметрический критерий Спирмена для оценки зависимости показателей. При использовании статистических моделей исследования произведено 5 парных сравнений для уровня экспрессии каждого исследуемого цитокина, по этой причине использована поправка Бонферони для парных сравнений, установившая критерий значимости менее 1%, т.е.  $p < 0,01 (1-95^{1/n})$ , которая позволяет избежать ошибки первого рода «ложная тревога».

## Результаты

В результате проведенных исследований, с учетом поправки Бонферони, были определены следующие значимые различия в показателях цитокинового профиля между группами женщин, имеющих репродуктивную патологию и избыточную контаминацию гидроксibenзолом выше референтного диапазона с группой:

– женщин, имеющих репродуктивную патологию, не контаминированных гидроксibenзолом («Сравнение 1»), в виде снижения провоспалительного цитокина IL-6 в 3,6 раза и противовоспалительного цитокина IL-10 в 5,9 раза (согласно U-критерию, при уровне значимости  $p < 0,01$ );

– женщин условно здоровых с избыточной контаминацией гидроксibenзолом («Сравнение 2»), в виде понижения уровня провоспалительного цитокина IL-6 в 3,4 раза и повышения уровня

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

TABLE 1. FEATURES OF CYTOKINES PROFILE OF WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS

Показатель Parameter	Норма Norm	Наблюдение Observation	Сравнение 1 Comparison 1	Сравнение 2 Comparison 2	Сравнение 3 Comparison 3
IL-1 $\beta$	0-11	1,8459 $\pm$ 0,4979*	1,4206 $\pm$ 0,4811*	2,4734 $\pm$ 0,8655*	4,7424 $\pm$ 0,5712*
IL-6	0-10	0,8781 $\pm$ 0,458*	3,1340 $\pm$ 0,8229*	3,0142 $\pm$ 0,3506*	1,7200 $\pm$ 0,1670
IL-8	0-10	8,99 $\pm$ 1,53	20,26 $\pm$ 4,82* $\uparrow$ **	5,73 $\pm$ 0,68	3,31 $\pm$ 0,33*
IL-10	0-20	4,3304 $\pm$ 3,2502*	0,7450 $\pm$ 0,5007*	1,9989 $\pm$ 0,1311	1,6278 $\pm$ 0,3338*
TNF	0-6	1,4209 $\pm$ 0,4577*	2,9529 $\pm$ 0,7851*	1,1399 $\pm$ 0,0957*	1,0275 $\pm$ 0,0773*

Примечание. \* – нормальное распределение,  $\uparrow$  – значение выше верхней границы нормы, \*\* – значимые различия с нормой.

Note. \*, normal distribution;  $\uparrow$ , value above the upper limit of the norm; \*\*, significant deviation from the norm.

ТАБЛИЦА 2. ПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ И НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ ГРУППАМИ ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И ИЗБЫТОЧНОЙ КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД ГИДРОКСИБЕНЗОЛОМ

TABLE 2. PARAMETRIC AND NON-PARAMETRIC MODELS OF STUDY OF DIFFERENCES IN GROUPS OF WOMEN WITH REPRODUCTIVE DISORDERS AND EXTRA CONTAMINATION OF BIOLOGICAL MEDIA WITH HYDROXYBENZENE

Показатель Parameter	Наблюдение / Сравнение 1 Observation / Comparison 1					
	t	df	p	U	Z	p
IL-1 $\beta$	0,60	51	0,5513	257,0	1,51	0,1317
IL-6	-1,75	34	0,0884	47,5	-3,07	0,0021
IL-8	-2,03	45	0,0478	220,5	1,11	0,2658
IL-10	1,25	47	0,2168	155,0	2,80	0,0051
TNF	-1,52	51	0,1357	311,0	-0,53	0,5944
Показатель Parameter	Наблюдение / Сравнение 2 Observation / Comparison 2					
	t	df	p	U	Z	p
IL-1 $\beta$	-0,64	40	0,5240	184,5	-0,88	0,3781
IL-6	-3,28	40	0,0021	53,0	-3,35	0,0008
IL-8	1,91	21	0,0625	157,5	-1,35	0,1750
IL-10	0,93	54	0,3566	202,5	-2,78	0,0054
TNF	0,59	41	0,5599	196,5	-0,83	0,4088
Показатель Parameter	Наблюдение / Сравнение 3 Observation / Comparison 3					
	t	df	p	U	Z	p
IL-1 $\beta$	-3,58	53	0,0008	151,00	-3,63	0,0003
IL-6	-2,15	45	0,0373	89,00	-2,73	0,0064
IL-8	4,43	21	0,0000	179,50	2,95	0,0031
IL-10	1,08	55	0,2853	344,50	-0,55	0,5851
TNF	0,97	49	0,3389	281,00	-0,71	0,4757

Примечание. Значимыми считались сравнения с учетом поправки Бонферрони, когда  $p < 0,01$  (менее 1%).

Note. Comparisons were considered significant with the Bonferroni correction when  $p < 0.01$  (less than 1%).

содержания противовоспалительного цитокина IL-10 в 2,2 раза (согласно U-критерию,  $p < 0,01$ );

– женщин условно здоровых, не контаминированных гидроксибензолом («Сравнение 3»), в виде снижения уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  в 2,6 раза (согласно t-критерию), снижения провоспалительного цитокина IL-6 в 2,0 раза, а также повышением провоспалительного хемокина IL-8 в 2,7 раза (согласно U-критерию при уровне значимости  $p < 0,01$ ).

Уровень цитокина TNF не имел ни одной зависимой ассоциации при сравнительной оценке исследуемых групп, согласно поправке Бонферони (табл. 1, 2).

Корреляционная модель зависимости Спирмена была использована для оценки условий модифицирующего влияния гидроксибензола на экспрессию цитокинов, которая позволила установить прямую зависимость уровня экспрессии IL-10 от уровня контаминации гидроксибензолом крови у исследуемых лиц ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,001$ ), т.е. рост уровня экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10 ассоциирован с увеличением концентрации гидроксибензола (гидроксибензола) в биосредах.

## Обсуждение

Наступление беременности сложный скоординированный процесс, который требует слаженной работы всех систем организма, особенно медиаторов иммунной системы – цитокинов.

Дисбаланс цитокиновой активности может способствовать развитию хронического воспаления, такого как эндометриоз [3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 16, 17].

Feghali SA и соавт. еще в 1997 году определили IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF как медиаторы, участвующие при остром воспалении, а IL-10 как цитокин хронического воспаления [10].

Влияние на уровни экспрессии реализуется через нарушение гормонального баланса как результат аддитивного эффекта эстрогенов и IL-1 $\beta$ , которые стимулируют эндометриальную экспрессию сигнальных молекул интерферонов при их совместном прайминге эндометриальной функции, модулируя иммунный ответ у женщин на ранних сроках беременности, что верифицировано настоящим исследованием как угнетение экспрессии IL-1 $\beta$  в условиях избыточной контаминации гидроксибензолом [12].

Техногенный эстроген (гидроксибензол), действующий как симулятор натуральных эстрогенов по принципу обратной связи, модулирует уровень эстрадиола. Модификация нормального уровня эстрадиола также ведет к изменению уровня прогестерона, который участвует в ингибировании IL-8 и других хемокинов в эндометрии [16].

Krasnyi A.M. и соавт., которые исследовали уровни цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF и др.) в сыворотке крови женщин с эндометриозом, сообщают, что развитие эндометриоза может быть обусловлено недостаточностью как противовоспалительной, так и провоспалительной активностью макрофагов [13].

Цитокин IL-6, как и другие провоспалительные медиаторы, также принимает участие в развитии эндометриоза, что было показано в исследовании Li S и соавторов, где авторы сообщают об увеличении содержания IL-6 в перитонеальной жидкости, что способствует развитию эндометриоза за счет повышения биоактивности IL-6 [14]. Данные результаты корреспондируются с результатами наших исследований как для женщин исключительно контаминированных гидроксибензолом, так и для женщин, характеризующихся только репродуктивной патологией.

Carmona F. и соавт. в исследовании сывороток женщин на уровни экспрессии цитокина IL-8, сообщают о его корреляции с развитием эндометриоза, что свидетельствует в пользу высокого прогностического значения IL-8 для развития данной патологии [6], что корреспондируется с результатами нашего исследования – гиперпродукция IL-8 с превышением референтных значений до 2 раз.

Из литературных источников известно, что эстрогены способны индуцировать В-клетки к выработке IL-10, что было показано в эксперименте над лабораторными животными в исследовании китайских ученых в 2016 году [15]. Настоящим исследованием верифицирована ассоциация избыточного уровня в биосредах гидроксибензола (фенола), с высоким уровнем экспрессии IL-10 ( $p < 0,001$ ), выступающего в роли антагониста провоспалительным цитокинам.

Таким образом, избыточная контаминация гидроксибензолом на фоне цитокинового дисбаланса выступает в качестве фактора, который способствует развитию и хронизации процесса эндометриоза и нарушения репродуктивной функции женщин (бесплодие).

## Список литературы / References

1. Байравов Н.А., Жилияков Е.В. Антропогенная нагрузка как фактор, усугубляющий развитие и течение основных заболеваний беременных женщин и детей // Фундаментальные исследования, 2014. № 4. С. 624-628. [Bayravov N.A., Zhilyakov E.V. Anthropogenic load as a contributor to the development and course

of major diseases of pregnant women and children. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2014, Vol. 4, pp. 624-628. (In Russ.)]

2. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария, 2016. Т. 95, № 8. С. 701-707. [Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*, 2016, Vol. 95, no. 8, pp. 701-707. (In Russ.)]

3. Azizieh F., Raghupathy R. IL10 & pregnancy complications. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2017, Vol. 44, no. 2, pp. 252-258.

4. Baj Z., Majewska E., Zeman K., Pokoca L., Dworniak D., Paradowski M., Tchórzewski H. The effect of chronic exposure to formaldehyde, phenol and organic chlorohydrocarbons on peripheral blood cells and the immune system in humans. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 1994, Vol. 4, no. 4, pp. 186-191.

5. Boric M-A., Torres M., Pinto C., Pino M., Hidalgo P., Gabler F., Fuentes A., Jojnson M-C. ETA system in eutopic endometrium from women with endometriosis. *J. Obstet. Gynecol.*, 2013, Vol. 3, pp. 271-278.

6. Carmona F., Chapron C., Martínez-Zamora MA., Santulli P., Rabanal A., Martínez-Florensa M., Lozano F., Balasch J. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6. *J. Reprod. Immunol.*, 2012, Vol. 95, no. 1-2, pp. 80-86.

7. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253.

8. Cochery-Nouvellon E., Nguyen P., Attaoua R., Cornillet-Lefebvre P., Mercier E., Vitry F., Gris J-C. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with pregnancy loss: preferential association with embryonic wastage. *J. Biol. Reprod.*, 2009, Vol. 80, no. 6, pp. 1115-1120.

9. Denney M.J., Nelson L.E., Wadhwa P.D., Waters P.T. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*, 2011, Vol. 53, no. 2, pp. 170-177.

10. Feghali C.A., Wright T.M. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front. Biosci.*, 1997, Vol. 2, no. 4, pp. 12-26.

11. Harda T., Iwabe T., Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil. Steril.*, 2001, Vol. 76, no. 1, pp. 1-10.

12. Ka H., Seo H., Choi Y., Yoo I., Han J. Endometrial response to conceptus-derived estrogen and interleukin-1b at the time of implantation in pigs. *J. Anim. Sci. Biotechnol.*, 2018, Vol. 9, 44. doi: 10.1186/s40104-018-0259-8.

13. Krasnyi A.M., Sadekova A.A., Sefihanov T.G., Vtorushina V.V., Krechetova E.G., Khilkevich E.G., Arakelyan A.S., Pavlovich S.V. The content of cytokines IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-4 and the level of expression in macrophages CD86 and CD163 in peritoneal fluid has a reverse correlation with the degree of severity of external genital endometriosis. *J. Biomed. Khim.*, 2019, Vol. 65, no. 5, pp. 432-436.

14. Li S., Fu X., Wu T., Yang L., Hu C., Wu R. Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis. *Med. Sci. Monit.*, 2017, Vol. 23, pp. 3801-3807.

15. Li N., Wei Y.-X., Hou C.-M., Han G.-C et al. Effect of estrogen on IL10 production in mouse splenic B cells *in vitro*. *J. Int. Pharm. Res.*, 2016. Vol. 3, pp. 524-528.

16. Reis F.M., Petraglia F., Taylor R.N. Endometriosis hormone regulation and clinical consequence of chemotaxis. *Hum. Reprod. Update*, 2013, Vol. 19, pp. 406-418.

17. Ulukus M., Ulukus E.C., Seval Y., Ярутин W., Arici A. Expression of interleukin-8 receptors in endometriosis. *Hum. Reprod.*, 2005, Vol. 20, no. 3, pp. 794-801.

18. Wolff M.S., Engel S.M., Berkowitz G.S., Ye X., Silva M.J., Zhu C., Wetmur J., Calafat A.M. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *J. Environ Health Perspect.*, 2008, Vol. 116, no. 8, pp. 1092-1097.

---

**Авторы:**

**Казакова О.А.** — младший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

**Долгих О.В.** — д.м.н., профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь, Россия

---

**Authors:**

**Kazakova O.A.**, Junior Research Associate, Laboratory of Immunogenetics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

**Dolgikh O.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunobiological Diagnostics, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

---

Поступила 18.05.2020

Отправлена на доработку 17.11.2020

Принята к печати 28.11.2020

---

Received 18.05.2020

Revision received 17.11.2020

Accepted 28.11.2020